

Artykuły przeglądowe

Rola analogów LHRH w leczeniu raka piersi

Elżbieta Senkus-Konefka

Analogi LHRH są pochodnymi hormonu uwalniającego gonadotropiny, stosowanymi w leczeniu raka piersi w okresie przedmenopauzalnym. Wskutek unieczynnienia receptorów w komórkach przysadki blokują one działanie naturalnego LHRH, co prowadzi do obniżenia wydzielania gonadotropin i „kastracji farmakologicznej”.

W leczeniu zaawansowanego raka piersi odpowiedź obserwuje się u 21-45%, a długotrwałą stabilizację – u 20% chorych otrzymujących analogi LHRH. Skuteczność przeciwnowotworowa tych preparatów jest zbliżona do tamoksyfenu.

„Całkowita blokada estrogenowa” (dodatek analogu LHRH do tamoksyfenu) pozwala na zniesienie wzrostu poziomu estradiolu, związanego ze stosowaniem tamoksyfenu w okresie przedmenopauzalnym. Wyniki czterech prospektywnych badań randomizowanych wskazują na wyższość takiego leczenia skojarzonego, w porównaniu do monoterapii analogiem LHRH, pod względem odsetka odpowiedzi klinicznych, czasu do progresji i całkowitego czasu przeżycia.

W leczeniu uzupełniającym wczesnego raka piersi, w części badań klinicznych, przy znacząco niższej toksyczności, obserwowano obniżenie ryzyka nawrotu i raka drugiej piersi w grupach otrzymujących analogi LHRH w porównaniu do chorych leczonych chemicznie. Wydłużenie czasu przeżycia wolnego od wznowy uzyskano również poprzez dodatek analogu LHRH do standardowego leczenia uzupełniającego.

LHRH analogues in the treatment of breast cancer

LHRH (luteinising hormone-releasing hormone) analogues are used in the treatment of premenopausal breast cancer. Due to the binding of receptors in pituitary cells, these agents block the activity of natural LHRH, thus producing a decrease in gonadotropin secretion and „medical castration”.

In advanced breast cancer remissions are observed in 21-45% and prolonged disease stabilization – in 20% of LHRH analogue treated patients. The antitumour activity of these compounds is comparable to that of tamoxifen.

„Complete estrogen blockade” (concurrent tamoxifen and LHRH analogue) lacks the effect on estrogen concentration related to antioestrogen use in premenopausal women. Four prospective randomized trials demonstrated the advantage of such combined treatment, compared to LHRH analogue monotherapy, as measured by the response rate, disease-free survival and overall survival.

Adjuvant treatment of early breast cancer with LHRH analogues, apart from a significantly lower toxicity, was in some series found to decrease the risk of recurrence and/or developing a second primary breast cancer, as compared with groups treated with chemotherapy. An increase of the disease-free survival was also observed as the result of the addition of LHRH analogue to standard adjuvant treatment.

Słowa kluczowe: rak piersi, hormonoterapia, analogi LHRH

Key words: breast cancer, hormonal treatment, LHRH analogues

Od czasu pierwszego zastosowania przez Beatsona w 1896 roku, kastracja jest jedną z podstawowych metod leczenia raka piersi u kobiet w wieku przedmenopauzalnym [1]. Metoda ta, początkowo stosowana wyłącznie w zaawansowanej chorobie, od połowy lat 70. stanowi także standardowe postępowanie w leczeniu uzupełniającym wczesnego raka piersi [2]. Początkowo hamowanie

czynności wydzielniczej jajników uzyskiwano, usuwając je operacyjnie, a w późniejszych latach – również przy użyciu promieniowania jonizującego. Najnowszą z metod pozwalających na uzyskiwanie efektu kastracji jest stosowanie analogów LHRH (gonadoliberyny, hormonu uwalniającego gonadotropiny). Jest to względnie nowa grupa leków: pierwsze doniesienie na temat ich stosowania u chorych na raka piersi ukazało się w 1982 roku [3]. Zagadnienie to zostało w piśmiennictwie polskim przedstawione w roku 1994 przez Jassemę [4]. Ponieważ w cią-

gu ostatnich kilku lat doświadczenie w stosowaniu analogów LHRH znacznie się wzbogaciło, istnieje potrzeba uzupełnienia i uaktualnienia tamtego opracowania.

Analogi LHRH są pochodnymi naturalnego decapeptydu wydzielanego przez podwzgórze. Zastosowana w nich modyfikacja łańcucha polipeptydowego w pozycjach 6 i 10 spowodowała podwyższenie aktywności oraz wydłużenie czasu półtrwania tak, że potencjał oddziaływania tych preparatów na receptory w komórkach podwzgórza jest 50-200 razy wyższy od aktywności naturalnego LHRH [5, 6].

Naturalny LHRH wydzielany jest w pulsach co około 90 minut [5]. Częsteczki hormonu wiążą się z receptorami na komórkach przysadki, tworząc z nimi kompleksy, które następnie wnikają do wnętrza komórki (ulegają „internalizacji”). Proces ten pobudza wydzielanie hormonów gonadotropowych przysadki (FSH i LH). Odpowiedź na następny „puls” LHRH jest możliwa dzięki trwającej cały czas syntezie receptorów oraz dlatego, że nie wszystkie receptory zostają jednorazowo związane i usunięte z powierzchni komórki [7].

W przypadku podania analogu LHRH, skutek jego ciągłej obecności dochodzi do szybkiego związania większości receptorów. Powstałe kompleksy, analogiczne jak w przypadku naturalnego LHRH, znikają następnie z powierzchni komórki. W rezultacie początkowo dochodzi do przejściowego pobudzenia wydzielania FSH i LH, a co za tym idzie – do wzrostu wytwarzania estrogenów. Ciągła obecność analogu LHRH uniemożliwia jednak odtworzenie wystarczającej liczby receptorów. W efekcie po 2-3 tygodniach dochodzi do zahamowania reakcji komórek przysadki (wydzielania gonadotropin) w odpowiedzi na stymulację naturalnym LHRH. W literaturze angielskojęzycznej zjawisko to określa się jako „*receptor down-regulation*” [7]. Skutkiem tego jest zahamowanie wytwarzania estrogenów w jajnikach, co jest określane jako „kastracja farmakologiczna”.

Innym postulowanym mechanizmem działania analogów LHRH jest bezpośredni efekt przeciwnowotworowy [5, 6]. Tezę tę może potwierdzać obecność miejsc wiążących LHRH w około 2/3 komórek raka piersi, jak również obserwowane w warunkach *in vitro* bezpośrednie działanie hamujące wzrost niektórych linii komórkowych tego nowotworu [5, 6]. Wydaje się jednak, że mechanizm ten ma minimalne znaczenie kliniczne [5].

Ze względu na peptydową budowę analogi LHRH są rozkładane w przewodzie pokarmowym i nie mogą być stosowane doustnie. W pierwszych próbach klinicznych preparaty te podawano w formie codziennych iniekcji podskórnych lub domięśniowych lub w postaci aerozolu donosowego. Prowadzono też badania nad ich wchłanianiem przez błony śluzowe jamy ustnej i pochwy [5]. Obecnie najczęściej stosuje się podskórne lub domięśniowe iniekcje preparatów o przedłużonym działaniu (*depot*), wymagające powtarzania co 4-12 tygodni. Postać ta, poza wygodą podawania, pozwala też na skuteczniejsze uzyskiwanie trwałej supresji estrogenów [8, 9].

Analogi LHRH są bardzo dobrze tolerowane. Najważniejsze objawy niepożądane: uderzenia gorąca i potli-

wość (u około 75% chorych), obniżenie popędu płciowego (u niecałych 50% chorych) oraz sporadycznie suchość pochwy, bóle głowy i zaburzenia nastroju, wiążą się z wywołanym przez nie niedoborem estrogenów [9, 10]. U niektórych chorych obserwuje się odczyny w miejscu podania leku. Sporadycznie opisywane były nudności i wymioty, obniżenie ciśnienia tętniczego, zawroty głowy, uczucie „pełności” piersi, bezsenność, nasilenie bólu kostnego, hiperkalcemia, sztywność dłoni, bóle mięśniowe, zapalenie spojówek oraz suchość w jamie ustnej [9, 10]. Istotnym zagrożeniem, wiążącym się w szczególności z długotrwałym stosowaniem analogów LHRH, jest pozbawienie ochronnego wpływu estrogenów na mineralizację kości, gospodarkę lipidową i układ krążenia [7, 9].

Kliniczne zastosowanie znalazły następujące preparaty analogów LHRH: goserelina (Zoladex®), leuprorelina (Lucrin depot®), tryptorelina (Decapeptyl Depot®) oraz buserelina. Spośród wymienionych Zoladex® jest jedynym preparatem zarejestrowanym w Polsce do leczenia raka piersi, a tryptorelina i leuprorelina są stosowane przede wszystkim w terapii łagodnych schorzeń ginekologicznych. Wszystkie te leki są ponadto stosowane w leczeniu raka gruczołu krokowego.

Rola analogów LHRH w leczeniu zaawansowanego raka piersi

Analogi LHRH najczęściej stosowane są w leczeniu zaawansowanego raka piersi. W badaniach II fazy obiektywną odpowiedź na leczenie, trwającą średnio 12 miesięcy, obserwowano u 21-45% chorych [4, 10-12]. U dodatkowych 20-30% chorych uzyskiwano długotrwałą stabilizację choroby [4, 11-13]. Wyniki te nie różnią się od uzyskiwanych pod wpływem kastracji chirurgicznej lub radiologicznej [5- 7, 13]. Odsetek odpowiedzi jest wyższy (przekracza 50%) u chorych z potwierdzoną obecnością receptorów estrogenowych w komórkach guza [11, 12], aczkolwiek również w przypadku guzów nie posiadających receptorów obiektywną odpowiedź obserwowano u 10-30% chorych [10-12]. Oprócz zawartości receptorów estrogenowych, prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie jest wyższe w przypadku nowotworów wysoko zróżnicowanych, charakteryzujących się wolnym tempem wzrostu, a także u kobiet powyżej 35. roku życia [4, 6, 13].

Analogi LHRH zostały bezpośrednio porównane do kastracji chirurgicznej w dwóch prospektywnych badaniach randomizowanych: przeprowadzonym przez SWOG/NCCTG/ECOG badaniu obejmującym 138 chorych [14] oraz w badaniu włoskim obejmującym 85 chorych [15]. W obu tych badaniach nie stwierdzono różnic mierzonych odsetkami odpowiedzi na leczenie, czasem wolnym od wznowy oraz całkowitym czasem przeżycia w grupach leczonych chirurgicznie i analogami LHRH. W tej sytuacji wpływ na decyzję o wyborze jednej z wymienionych metod leczenia mają czynniki inne niż jej skuteczność terapeutyczna. Za zastosowaniem analogów LHRH przemawia przede wszystkim brak niekorzystnych skutków fizycznych i ryzyka związanego z zabiegiem ope-

racyjnym lub napromienianiem obszaru miednicy; mniej-sze są również niekorzystne skutki psychologiczne [4]. Ponadto, obydwie „klasyczne” metody prowadzą do nieodwracalnego zahamowania czynności jajników, podczas gdy w przypadku analogów LHRH powrót wydzielania estrogenów obserwuje się po około 8 tygodniach od zaprzestania leczenia hormonalnego [4, 13]. Jest to szczególnie istotne w przypadku chorych, u których w wyniku kastracji nie udało się uzyskać efektu terapeutycznego, a więc w grupie „niepotrzebnie” narażonej na niepożądane skutki tej metody leczenia. Podstawową wadą analogów LHRH, w porównaniu do innych technik ablacji jajników, jest wysoki koszt tych leków [4, 13].

Obecnie coraz powszechniej stosowanym preparatem w leczeniu hormonalnym zaawansowanego raka piersi u kobiet w okresie przedmenopauzalnym jest tamoksyfen. Dwa prospektywne badania randomizowane przeprowadzone w latach 80. potwierdziły, że skuteczność tamoksyfenu i kastracji chirurgicznej jest porównywalna [16, 17]. Jedyne badanie (EORTC 10881), porównujące bezpośrednio skuteczność kastracji farmakologicznej ze skutecznością tamoksyfenu, wykazało, że również te dwie metody są równorzędne [13]. Argumentem za stosowaniem analogów LHRH może być obawa przed skutkami pobudzającego wpływu tamoksyfenu na czynność jajników, przejawiającego się tworzeniem torbieli jajników oraz 3-4-krotnym wzrostem poziomu estradiolu [4, 6, 7]. Efekt ten jest związany z brakiem hamowania wydzielania gonadotropin przez mechanizm sprzężenia zwrotnego. Znaczenie kliniczne tego ostatniego zjawiska nie jest znane, istnieje jednak obawa, że u niektórych chorych może ono mieć pobudzający wpływ na nowotwór [18]. W odniesieniu do tamoksyfenu istnieje również obawa, związana z częściowo agonistyczną aktywnością tego leku. Wiąże się to przede wszystkim z ryzykiem pobudzania rozrostu błony śluzowej macicy. Istnieją ponadto przypuszczenia, że leczenie to może mieć pobudzający wpływ na komórki raka piersi w przypadku wytworzenia się oporności na tamoksyfen [7]. Z drugiej strony agonistyczne działanie tamoksyfenu ma korzystny wpływ na mineralizację kości i gospodarkę lipidową [5], podczas gdy w przypadku analogów LHRH należy liczyć się z niekorzystnymi skutkami niedoboru estrogenów w odniesieniu do tych układów oraz z typowymi objawami wypadowymi [7]. Brak niekorzystnego wpływu analogów LHRH na błonę śluzową macicy oraz ich działanie hamujące w odniesieniu do tej tkanki powoduje, że preparaty te znalazły zastosowanie w leczeniu szeregu łagodnych schorzeń ginekologicznych [7]. Zaletą tamoksyfenu w porównaniu do analogów LHRH jest natomiast niższy koszt leczenia.

Nową, interesującą koncepcją w leczeniu hormonalnym zaawansowanego raka piersi u kobiet w okresie przedmenopauzalnym jest tzw. „całkowita blokada estrogenowa”, polegająca na łącznym stosowaniu tamoksyfenu i analogu LHRH. U podstaw tej metody legła obawa przed wzrostem poziomu estradiolu, obserwowanym po stosowaniu tamoksyfenu w monoterapii w tej grupie chorych [18]. Stwierdzono, że dodatek analogu LHRH

znosi ten efekt i prowadzi do uzyskania stężenia estradiolu charakterystycznego dla kobiet w wieku pomenopauzalnym [18-20]. Innymi argumentami przemawiającymi za zastosowaniem takiej kombinacji leków są: obniżenie ryzyka tzw. „*tumor flare*”, skrócenie czasu do uzyskania całkowitego zahamowania czynności jajników, a przede wszystkim odrębny i potencjalnie addytywny mechanizm działania obu leków. W odróżnieniu od analogów LHRH, które wpływają na wytwarzanie estrogenów, w jajnikach, tamoksyfen wywiera efekt przeciwnowotworowy dzięki blokowaniu oddziaływań estrogenów wytwarzanych głównie w tkance tłuszczowej. Mechanizm ten jest podłożem leczenia hormonalnego kobiet w wieku pomenopauzalnym [18, 19]. Innymi słowy, stosowanie „całkowitej blokady estrogenowej” powoduje, że u kobiet w okresie przedmenopauzalnym w wyniku podawania analogu LHRH dochodzi do kastracji, a następnie otrzymują one standardowe leczenie hormonalne stosowane w okresie menopauzy, czyli tamoksyfen [20].

W niewielkich badaniach II fazy „całkowita blokada estrogenowa” pozwoliła na uzyskanie odpowiedzi klinicznych u 18-41% chorych [19-21]. Istnieją ponadto przesłanki, że łączenie analogu LHRH z tamoksyfenem pozwala na wydłużenie czasu trwania odpowiedzi na leczenie [19, 22]. Jednocześnie nie stwierdzono istnienia antagonistycznych mechanizmów hormonalnych, które wykluczałyby łączenie obu tych metod leczenia [18-20].

„Całkowita blokada estrogenowa” była przedmiotem czterech prospektywnych badań randomizowanych, spośród których jedynie wyniki badania przeprowadzonego w Japonii nie zostały dotychczas opublikowane. Spośród tych badań, dwa porównywały stosowanie analogu LHRH (gosereliny) w monoterapii lub w połączeniu z tamoksyfenem [15, 22], podczas gdy badanie EORTC 10881 oprócz wymienionych grup obejmowało również grupę chorych leczonych wyłącznie tamoksyfenem (analogiem LHRH była w tym przypadku buserelina) [13]. W badaniu Jonata i wsp. [22] w grupie 318 chorych stwierdzono znamienne wydłużenie czasu do progresji choroby w grupie leczonej metodą skojarzoną (28 vs 23 tygodnie w grupie leczonej gosereliną; $p=0,03$), podczas gdy odsetki odpowiedzi i całkowity czas przeżycia nie różniły się. Jednakże w podgrupie obejmującej 115 chorych z przerzutami wyłącznie do kości dodanie tamoksyfenu do gosereliny pozwoliło na znamienne podwyższenie odsetka odpowiedzi (43 vs 24%; $p=0,03$), wydłużenie czasu do progresji (70 vs 24 tygodnie; $p=0,005$) oraz całkowitego czasu przeżycia (221 vs 124 tygodnie; $p=0,009$). Podobne badanie Boccardo i wsp. [15] (stanowiące część badania, porównującego jednocześnie kastrację farmakologiczną z chirurgiczną), nie wykazało znamiennych różnic w wynikach leczenia obu grup, przy czym na ten wynik wpływ mogła mieć niewielka liczebność badanej populacji (85 chorych). Warto jednak podkreślić, że odsetek odpowiedzi w grupie leczonej gosereliną w połączeniu z tamoksyfenem wynosił 45%, natomiast w grupie leczonej wyłącznie gosereliną – 27%. W badaniu EORTC 10881 [13] wyniki leczenia tamoksyfenem i bu-

sereliną w monoterapii nie różniły się, podczas gdy u chorych leczonych równocześnie obydwoma tymi preparatami stwierdzono znamienne podwyższenie odsetka odpowiedzi (odpowiednio tamoksyfen z busereliną – 48%, tamoksyfen – 34%, buserelina – 28%; $p=0,03$). W grupie otrzymującej oba leki dłuższy był także czas do progresji (odpowiednio 9,7 miesiące, 6,3 i 5,6 miesiące; $p=0,03$), oraz całkowity czas przeżycia (3,7 2,5 i 2,9 lat; $p=0,01$).

Wyniki leczenia 506 chorych włączonych do wszystkich czterech dotychczasowych badań randomizowanych zostały podsumowane w metaanalizie, która wykazała znamienne wyższy odsetek odpowiedzi (39% vs 30%; $p=0,03$), dłuższy czas do progresji (8,7 miesiące vs 5,4 miesiące; $p<0,001$) i dłuższy całkowity czas przeżycia (2,9 lat vs 2,5 lat; $p=0,02$) w grupie leczonej połączeniem analogu LHRH i tamoksyfenu w porównaniu do monoterapii analogiem LHRH [23]. Wynik taki w odniesieniu do całkowitego czasu przeżycia stanowi pewne zaskoczenie w świetle dotychczasowych doświadczeń w hormonalnym leczeniu zaawansowanego raka piersi, gdzie kolejność stosowanych metod hormonalnych nie ma zwykle wpływu na całkowity czas przeżycia [13]. Możliwym wytłumaczeniem tego zjawiska jest fakt, że leczenie skojarzone pozwala na skuteczniejsze zmniejszenie masy nowotworu, co z kolei może podwyższać skuteczność dalszego leczenia [13].

Oprócz stosowania analogów LHRH w zaawansowanym raku piersi, preparaty te podawano także jako leczenie indukcyjne. Doświadczenia w tej dziedzinie są jednak niewielkie [24]. Analogi LHRH próbowano również łączyć z inhibitorami aromatazy. Pozwoliło to na bardzo znaczne obniżenie poziomu estradiolu, podobne do obserwowanego po podaniu inhibitorów aromatazy u kobiet w wieku pomenopauzalnym [25, 26]. Metoda ta pozwalała uzyskać odpowiedź kliniczną u niektórych chorych z progresją podczas leczenia analogami LHRH [25]. Podejmowano także próby łączenia analogów LHRH z chemioterapią. Wykazano, że połączenie to skuteczniej niż sama chemioterapia pozwala na osiągnięcie poziomów hormonów, charakterystycznych dla menopauzy [8]. Ze względu na niewielką liczebność badanych grup trudno jest jednak określić skuteczność przeciwnowotworową tej metody [27].

Postulowany bezpośredni efekt przeciwnowotworowy analogów LHRH uzasadnił próby ich stosowania u kobiet w wieku pomenopauzalnym [9]. Skuteczność leczenia w tej grupie chorych okazała się jednak bardzo niska: odsetek krótkotrwałych odpowiedzi klinicznych nie przekraczał 10%, a u około 25% chorych udawało się zatrzymać postęp choroby [28-30]. W niektórych badaniach pod wpływem analogu LHRH obserwowano niewielkie obniżenie stężenia estradiolu w surowicy [28]. Zjawisko to było najpewniej spowodowane obniżeniem wydzielania gonadotropin przez analog LHRH. Prowadziło to do obniżenia wytwarzania w jajnikach androgenów, będących substratem dla obwodowego wytwarzania estrogenów u kobiet w okresie pomenopauzalnym [29, 30].

Rola analogów LHRH w uzupełniającym leczeniu wczesnego raka piersi

Udokumentowana aktywność analogów LHRH w leczeniu zaawansowanego raka piersi u kobiet w wieku przedmenopauzalnym, jak również potwierdzona skuteczność zarówno kastracji, jak i tamoksyfenu w leczeniu uzupełniającym wczesnego raka piersi w tej grupie wiekowej [2, 31] stały się przesłanką dla prób stosowania analogów LHRH również w leczeniu uzupełniającym wczesnych postaci nowotworu. Dodatkowym argumentem za użyciem tej metody leczenia jest jej niska toksyczność, szczególnie istotna w przypadku konieczności długotrwałego leczenia. Profil toksyczności analogów LHRH jest szczególnie korzystny w porównaniu do chemioterapii, która w tej grupie wiekowej stanowi standardowe leczenie uzupełniające. Istnieją ponadto przesłanki, że hormonoterapia uzupełniająca (kastacja + tamoksyfen) może u niektórych chorych w tej grupie być nawet bardziej skuteczna od chemioterapii [32]. Pewne obawy może natomiast budzić potencjalnie niekorzystny wpływ długotrwałego stosowania analogów LHRH na mineralizację kości i gospodarkę lipidową, związany z przewlekłym niedoborem estrogenów [7].

Zastosowanie analogów LHRH w leczeniu uzupełniającym wczesnego raka piersi było przedmiotem sześciu randomizowanych badań klinicznych, spośród których dotychczas opublikowano wyniki trzech. W badaniu GROCTA 02 (*Italian Breast Cancer Adjuvant Study Group*) 244 chore w wieku przed- lub okołomenopauzalnym, z obecnością receptora estrogenowego w komórkach guza, zostały losowo przydzielone do leczenia chemicznego według schematu CMF lub skojarzonego leczenia gosereliną i tamoksyfenem [33]. Czas wolny od wznowy i całkowity czas przeżycia nie różniły się w obu porównywanych grupach, natomiast toksyczność leczenia chemicznego była znacząco wyższa. W badaniu ZIPP, prowadzonym przez cztery grupy badawcze, 2631 chore po standardowym leczeniu uzupełniającym zostały losowo przydzielone do dwuletniego leczenia gosereliną lub do obserwacji. W zależności od ośrodka, chore mogły również jednocześnie otrzymywać tamoksyfen. W grupie leczonej analogiem LHRH zaobserwowano znamienne obniżenie częstości wznów ($p=0,001$) i raków drugiej piersi ($p=0,05$), bez wpływu na całkowity czas przeżycia. Obserwowany efekt był niezależny od stosowania chemioterapii lub tamoksyfenu [34]. Wstępne wyniki badania ABSCS (*Austrian Breast Cancer Study Group*), w którym 1045 chorych losowo przydzielono do standardowego leczenia chemicznego (6 cykli CMF) lub do 3-letniego leczenia gosereliną, skojarzonego z 5-letnim podawaniem tamoksyfenu, wykazały w grupie leczonej hormonalnie znamienne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od wznowy i obniżenie odsetka nawrotów miejscowych, bez wpływu na całkowity czas przeżycia [35]. W najbliższej przyszłości oczekiwane są wyniki trzech kolejnych, obejmujących łącznie ponad 4000 chorych, badań randomizowanych, dotyczących zastosowania analogów LHRH w leczeniu uzupełniającym wczesnego raka piersi [36]. Po ich opublikowaniu możliwa bę-

dzie bardziej wiarygodna ocena wartości omawianej metody leczenia.

Podsumowując, analogi LHRH stanowią wartościową grupę leków u chorych na zaawansowanego raka piersi w wieku przedmenopauzalnym. Ponadto istnieją pewne przesłanki, że ich łączne stosowanie z tamoksyfenem jest bardziej skuteczne od monoterapii. Rola tych preparatów w leczeniu wczesnego raka piersi nie jest dotychczas ostatecznie ustalona. Obiecujące wstępne wyniki w leczeniu uzupełniającym wymagają potwierdzenia w toczących się badaniach randomizowanych.

Dr n. med. Elżbieta Senkus-Konefka

Klinika Onkologii i Radioterapii
Akademia Medyczna w Gdańsku
ul. Dębinki 7
80-211 Gdańsk
e-mail: elsenkus@amg.gda.pl

Piśmiennictwo

1. Beatson GT. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment. *Lancet* 1896; 2: 104-7.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Ovarian ablation in early breast cancer: overview of the randomised trials. *Lancet* 1996; 348: 1189-96.
3. Klijn JGM, de Jong FH. Treatment with a luteinising-hormone-releasing-hormone analogue (buserelin) in premenopausal patients with metastatic breast cancer. *Lancet* 1982; 1: 1213-6.
4. Jassem J. Analogi LHRH w leczeniu zaawansowanego raka sutka. *Nowotwory* 1994; 44 (Supl. II): 69-73.
5. Smith IE. LHRH analogues in breast cancer: clever, but do we need them? *Br J Cancer* 1991; 63: 15-6.
6. Davidson NE. Ovarian ablation as treatment for young women with breast cancer. *Monogr Natl Cancer Inst* 1994; 16: 95-9.
7. Jonat W. Luteinizing hormone-releasing hormone analogues – the rationale for adjuvant use in premenopausal women with early breast cancer. *Br J Cancer* 1998; 78 (supl. 4): 5-8.
8. Falkson CI, Falkson HC, Falkson G. Effect of chemotherapy with or without buserelin on serum hormone levels in premenopausal women with breast cancer. *Eur J Cancer* 1991; 27: 1208-11.
9. Filicori M. Gonadotropin-releasing hormone agonists. A guide to use and selection. *Drugs* 1994; 48: 41-68.
10. Blamey RW, Jonat W, Kaufmann M i wsp. Goserelin depot in the treatment of premenopausal advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 1992; 28A: 810-4.
11. Dixon AR, Robertson JFR, Jackson L i wsp. Goserelin (Zoladex) in premenopausal advanced breast cancer: duration of response and survival. *Br J Cancer* 1990; 62: 868-70.
12. Kaufmann M, Jonat W, Kleeberg U i wsp. Goserelin, a depot gonadotropin-releasing hormone agonist in the treatment of premenopausal patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1113-9.
13. Klijn JGM, Beex LVAM, Mauriac L i wsp. Combined treatment with a LHRH-agonist and tamoxifen is superior to each drug alone in premenopausal metastatic breast cancer: results of a 3-arm randomized study (EORTC 10881) – w druku w *J Natl Cancer Inst*.
14. Taylor CW, Green S, Dalton WS i wsp. Multicenter randomized clinical trial of goserelin versus surgical ovariectomy in premenopausal patients with receptor-positive metastatic breast cancer: an intergroup study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 994-9.
15. Boccardo F, Rubagotti A, Perrotta A i wsp. Ovarian ablation versus goserelin with or without tamoxifen in pre-perimenopausal patients with advanced breast cancer: results of a multicentric Italian study. *Ann Oncol* 1994; 5: 337-42.
16. Buchanan RB, Blamey RW, Durrant KR i wsp. A randomized comparison of tamoxifen with surgical oophorectomy in premenopausal patients with advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1986; 4: 1326-30.
17. Ingle JN, Krook JE, Green SJ i wsp. Randomized trial of bilateral oophorectomy versus tamoxifen in premenopausal women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1986; 4: 178-85.
18. Walker KJ, Walker RF, Turkes A i wsp. Endocrine effects of combination antioestrogen and LH-RH agonist therapy in premenopausal patients with advanced breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25: 651-4.
19. Nicholson RI, Walker KJ, McClelland RA i wsp. Zoladex® plus tamoxifen versus Zoladex® alone in pre- and peri-menopausal metastatic breast cancer. *J Steroid Biochem Molec Biol* 1990; 37: 989-95.
20. Robertson JFR, Walker KJ, Nicholson RI i wsp. Combined endocrine effects of LHRH agonist (Zoladex®) and tamoxifen (Nolvadex®) therapy in premenopausal women with breast cancer. *Br J Surg* 1989; 76: 1262-5.
21. Buzzoni R, Biganzoli L, Bajetta E i wsp. Combination goserelin and tamoxifen therapy in premenopausal advanced breast cancer: a multicentre study by the ITMO group. Italian trials in medical oncology. *Br J Cancer* 1995; 71: 1111-4.
22. Jonat W, Kaufmann M, Blamey RW i wsp. A randomised study to compare the effect of the luteinising hormone releasing hormone (LHRH) analogue goserelin with or without tamoxifen in pre- and perimenopausal patients with advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 137-42.
23. Klijn JGM, Blamey RW, Boccardo F i wsp. A new standard treatment for advanced premenopausal breast cancer: a meta-analysis of the Combined Hormonal Agent Trialists Group (CHAT). *Eur J Cancer* 1998; 43 (Supl. 5): S90.
24. Smith IE. Neoadjuvant therapies for breast cancer. W: European Society for Medical Oncology. 23rd ESMO Congress, Athens, Greece 1998. Educational Book: 51-5.
25. Stein RC, Dowsett M, Hedley A i wsp. The clinical and endocrine effects of 4-hydroxyandrostenedione alone and in combination with goserelin in premenopausal women with advanced breast cancer. *Br J Cancer* 1990; 62: 679-83.
26. Celio L, Martinetti A, Ferrari L i wsp. Premenopausal breast cancer patients treated with a gonadotropin-releasing hormone analog alone or in combination with an aromatase inhibitor: a comparative endocrine study. *Anticancer Res* 1999; 19: 2261-8.
27. Falkson CI, Falkson HC, Falkson G. Cyclophosphamide, doxorubicin and fluorouracil (CAF) plus depo-buserelin in the treatment of premenopausal women with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 1992; 3: 849-53.
28. Harris AL, Carmichael J, Cantwell BMJ i wsp. Zoladex: endocrine and therapeutic effects in post-menopausal breast cancer. *Br J Cancer* 1989; 59: 97-9.
29. Saphner T, Troxel AB, Tormey DC i wsp. Phase II study of goserelin for patients with postmenopausal metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1529-35.
30. Crighton IL, Dowsett M, Lal A i wsp. Use of luteinising hormone-releasing hormone agonist (leuporelin) in advanced post-menopausal breast cancer: clinical and endocrine effects. *Br J Cancer* 1989; 60: 644-8.
31. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 351: 1451-67.
32. Roche H, Mihura J, de Lafontan B i wsp. Castration and tamoxifen versus chemotherapy (FAC) for premenopausal, node and receptor positive breast cancer patients: a randomized trial with 7 years median follow up. *Proc ASCO* 1996; 15: 117.
33. Boccardo F, Rubagotti A, Amoroso D i wsp. CMF vs tamoxifen (TAM) plus ovarian suppression (OS) as adjuvant treatment of ER positive (ER+) pre-perimenopausal breast cancer (bca) patients (pts). *Breast Cancer Res Treat* 1999; 57: 47.
34. Baum M. Adjuvant treatment of premenopausal breast cancer with Zoladex and tamoxifen: results from the ZIPP trial organised by the Cancer Research Campaign (CRC) Breast Cancer Trials Group, The Stockholm Breast Cancer Study Group, the South East Sweden Breast Cancer Group and Gruppo Interdisciplinare Valutazione Intervento Oncologia (GIVIO). *Breast Cancer Res Treat* 1999; 57: 30.
35. Jakesz R, Gnani M, Hausmaninger H i wsp. Combination goserelin and tamoxifen is more effective than CMF in premenopausal patients with hormone-responsive tumors in a multicenter trial of the Austrian Breast Cancer Study Group (ABCSG). *Breast Cancer Res Treat* 1999; 57: 25.
36. Kaufmann M. Luteinizing hormone-releasing hormone analogues in early breast cancer: updated status of ongoing clinical trials. *Br J Cancer* 1998; 78 (supl. 4): 9-11.

Otrzymano: 8 lutego 2000 r.

Przyjęto do druku: 28 marca 2000 r.